

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All			<b>Format</b>
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	<b>Print/Save Selected</b>	<b>Send Results</b>	<b>Display Selected</b> <input type="text" value="Full"/>

1. ☒ 23/19/1

007008083

WPI Acc No: 1987-008080/198702

XRAM Acc No: C87-003097

**New water soluble collagen sponge - pharmaceutical or cosmetic carrier material, has denaturation temp. above 37 deg., is not crosslinked, and forms clear aq. soln.**

Patent Assignee: MERZ & CO (MRZC )

Inventor: BEUTLER R D; EBINGER J; LINDNER H

Number of Countries: 013 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3522626	A	19870108	DE 3522626	A	19850625	198702 B
EP 209726	A	19870128	EP 85108283	A	19850618	198704
DE 3522626	C	19880421				198816
US 4789401	A	19881206	US 86876824	A	19860620	198851
CA 1273296	A	19900828				199040 N

Priority Applications (No Type Date): DE 3522626 A 19850625

Cited Patents: 1.Jnl.Ref; A3...8817; AT 339503; FR 1441817; JP 57009711;

No-SR.Pub; US 3514518; US 4412947

Patent Details:

Patent No	Kind	Lang	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3522626	A		3		
EP 209726	A	G			

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

US 4789401 A 3

Abstract (Basic): DE 3522626 A

Collagen sponge which (a) has a denaturation temp. of at least 37 deg. C, (b) is un-crosslinked, and (c) forms an optically clear solution in aq. medium is new.

USE/ADVANTAGE - The new collagen sponge is partic. suitable for use as a carrier material for pharmaceutical and cosmetic active substances, esp. intervaginal contraceptives. Because of its water solubility, the sponge does not have to be removed manually subsequent to application. Because formulations do not require additional adjuvants, intolerance is reduced to a min.

0/0

Abstract (Equivalent): DE 3522626 C

Collagen sponge which (a) has a denaturation temp. of at least 37 deg. C, (b) is un-crosslinked, and (c) forms an optically clear solution in aq. medium is new.

USE/ADVANTAGE - The new collagen sponge is partic. suitable for use as a carrier material for pharmaceutical and cosmetic active substances, esp. intervaginal contraceptives. Because of its water solubility, the sponge does not have to be removed manually subsequent to application. Because formulations do not require additional adjuvants, intolerance is reduced to a min. (3pp Dwg.No.0/0)

Abstract (Equivalent): US 4789401 A

Collagen sponge has denaturation temp. of 37 deg.C or more, is not

**THIS PAGE BLANK (b)**

crosslinked, has density of 15-35 mg. per cub. cm., and forms an optically-clear soln. is aq. medium. Opt. sponge contains a pharmaceutical or cosmetic substance. Prodn. comprises (a) pptg. collagen from soln. obtd. from skins of young mammals by adding neutral salt; (b) recovering and redissolving pptg. to lower collagen content; (c) shack-freezing salt-contg. intermediate phase soluble collagen soln. while preventing development of ice crystals noticeable to naked eye; (d) further cooling to form fibres or fibrils, and (e) freeze-drying soln. by applying vacuum to form prod..

USE - For introducing active substances into body cavities e.g. anus, vagina, nose, or ear. (3pp)

Title Terms: NEW; WATER; SOLUBLE; COLLAGEN; SPONGE; PHARMACEUTICAL; COSMETIC; CARRY; MATERIAL; DENATURE; TEMPERATURE; ABOVE; DEGREE; CROSSLINK; FORM; CLEAR; AQUEOUS; SOLUTION

Derwent Class: A11; A96; B07; D21; P32; P34

International Patent Class (Additional): A61F-013/16; A61K-047/00; A61L-015/00; C08H-001/06; C08L-089/06

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): A03-C01; A12-S04; A12-V03B; A12-V04; B04-B04A6; B12-K03; B12-L02; D08-B; D09-C02

Plasdoc Codes (KS): 0214 0216 0226 0231 1986 2318 2378 2386 2396 2400 2509 2537 2539 2575 2595 2600 2646 2667 2675 2761 2766

Polymer Fragment Codes (PF):

\*001\* 014 02& 04- 256 316 331 351 357 398 402 408 409 419 420 427 49- 491 493 516 523 525 532 537 541 57- 575 581 604 608 62- 645 726 728

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* M423 M710 M781 M903 P843 Q253 R047 V752

Chemical Fragment Codes (M6):

\*02\* M903 P843 Q253 R047 R111 R272

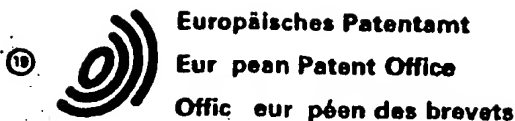
Derwent Registry Numbers: 1740-U

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	<input type="checkbox"/> Display Selected	<b>Format</b> Full
--	---	--	---------------------------------------	---	-----------------------

© 2001 The Dialog Corporation plc

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 209 726**  
**A2**

⑫ **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

⑰ Anmeldenummer: 86108283.2

① Int. Cl.<sup>4</sup>: **C 08 L 89/06**  
**A 61 K 47/00, A 61 L 15/00**

⑱ Anmeldetag: 18.06.86

⑲ Priorität: 25.06.85 DE 3522628

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
 28.01.87 Patentblatt 87/5

⑥ Benannte Vertragsstaaten:  
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦ Anmelder: Merz & Co. GmbH & Co.  
 Eckenheimer Landstrasse 100-104  
 D-6000 Frankfurt/M. 1(DE)

⑦ Erfinder: Beutler, Rolf-Dieter, Dr. Dipl.-Chem.  
 Frauensteinstrasse 3  
 D-6000 Frankfurt/Main(DE)

⑦ Erfinder: Ebinger, Jürgen, Dipl.-Ing.  
 A.d.Kirschacker 7a  
 D-6239 Eppstein(DE)

⑦ Erfinder: Lindner, Helmut  
 Gassenbacher Weg 40  
 D-6149 Grasellenbach 1(DE)

⑦ Vertreter: Beil, Hans Chr. et al,  
 Beil, Wolff und Beil, Rechtsanwälte Adelonstrasse 58  
 Postfach 80 01 40  
 D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

⑭ **Löslicher Kollagen-Schwamm.**

⑮ Die Erfindung betrifft einen Kollagen-Schwamm, der eine Denaturierungstemperatur von mindestens 37°C hat, unvernetzt ist und in einer seiner beiden Ausführungsformen in wässrigem Medium eine optisch leere Lösung bildet. Er eignet sich im Vergleich zu den bisher bekannten Kollagen-Schwämmen besonders als Trägermaterial für pharmazeutische und kosmetische Wirkstoffe, weil er eine höhere Denaturierungstemperatur aufweist als diese und sich in Berührung mit Körperflüssigkeit wieder auflöst. Der erfindungsgemäße Kollagen-Schwamm wird aus einer optisch leeren Kollagenlösung hergestellt, indem man mittels Neutralsalzen fällt, löst und wieder fällt und dann das Kollagen ohne Entfernung des Fällungssalzes einem Gefriervorgang unterwirft. Der Lösung können auch säuregequollene Kollagene und/oder Cellulose oder Cellulosederivate zugesetzt werden, wodurch sich die physikalischen Eigenschaften des Kollagen-Schwamms beeinflussen lassen.

EP 0 209 726 A2

Unsere Nr. 25 135

Wo/br

Merz + Co. GmbH & Co.  
Eckenheimer Landstr. 100-104  
6000 Frankfurt/Main 1

Löslicher Kollagen-Schwamm

Gegenstand der Erfindung ist ein Kollagen-Schwamm, der sich in wässriger Lösung oder in Berührung mit Körperflüssigkeiten wieder auflöst und der eine Denaturierungstemperatur von mindestens 37°C aufweist. Ein solcher Kollagen-Schwamm ist insbesondere geeignet als Trägermaterial für pharmazeutische und kosmetische Wirkstoffe.

Trägermaterialien aus Kollagen in schwammartiger bzw. filzartiger Struktur sind bereits bekannt. Sie haben jedoch eine zu niedrige Denaturierungstemperatur und lösen sich vor allem in wässrigem Medium oder in Körperflüssigkeiten nicht wieder auf. Diese Kollagen-Trägermaterialien gemäß dem Stand der Technik werden in der Regel mittels Vernetzungsreaktionen, z.B. mit Aldehyden, hergestellt.

Bei solchen vernetzten Kollagenprodukten als Wirkstoffträger besteht der Nachteil, daß sie im Körper Entzündungen, Abwehrreaktionen oder die Bildung von Fremdkörperriesenzellen verursachen können. Das durch die Vernetzung erhaltene Kollagenprodukt ist unlöslich in Bezug auf physiologische Lösungen sowie Körperflüssigkeiten, so daß ein manuelles Entfernen aus Körperhöhlen (z.B. Vaginalraum) nach der Applikation erforderlich ist.

Bei diesen bisher beschriebenen Kollagenprodukten besteht ferner der Nachteil, daß durch die Trocknung des Kollagens irreversible Vernetzungen entstehen und somit, selbst wenn als Ausgangslösung lösliches Kollagen eingesetzt wird, ein Verlust oder eine erhebliche Minderung der Löslichkeit auftritt. Bisher bekannte Kollagenprodukte besitzen nicht die Fähigkeit, durch Wasserzusatz bzw. Körperflüssigkeiten erneut eine optisch leere Kollagenlösung zu bilden, und sie müssen somit nach der Applikation manuell entfernt werden, was z.B. bei intravaginaler Anwendung einen erheblichen Nachteil darstellt (Toxic-Schock-Syndrom). Diese Nachteile werden durch den erfindungsgemäßen Kollagen-Schwamm vermieden.

Der erfindungsgemäße Kollagen-Schwamm wird durch das nachstehend beschriebene Verfahren hergestellt. Man geht vorzugsweise aus von Häuten junger Säugetiere, wobei die Häute zunächst auf übliche Art gereinigt werden. Nach dem Reinigen erfolgt ein Extrahieren des löslichen Kollagens von den unlöslichen Anteilen der Häute mittels Säuren, vorzugsweise organischen Säuren mit

niedерem Molekulargewicht, das besonders bevorzugt nicht höher als 200 ist. Bei der Herstellung dieser Ausgangslösung ist durch Steuerung der Extraktion bzw. der Konzentration des Kollagens und mittels polarimetrischer Messungen darauf zu achten, daß eine echte, d.h. optisch leere Lösung erhalten wird. Das in dieser Lösung enthaltene Kollagen hat eine Denaturierungstemperatur von mindestens 37°C, vorzugsweise 39 bis 45°C.

Aus der Lösung wird - gegebenenfalls unter mehrfacher Wiederholung - das Kollagen mit Neutralsalzen, vorzugsweise Natriumchlorid oder Natriumsulfat, gefällt. Die Salzkonzentration - bezogen auf das Volumen der Gesamtlösung - beträgt vorzugsweise 3 bis 5 Gew.-%. Es ist erfindungsgemäß wichtig, daß das Fällungssalz oder ein Teil desselben bei dem gefällten Kollagen verbleibt, es also nicht durch Dialyse oder sonstige Verfahren davon entfernt wird. Man erhält so eine salzhaltige Zwischenphase von fester oder annähernd fester Konsistenz, die einen Kollagengehalt von ca. 20 bis 40 Gew.-% aufweist.

Diese Zwischenphase wird wieder aufgelöst zu einem Kollagengehalt von weniger als 20 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-%. Die so erhaltene Lösung wird in mehreren Schritten einer Gefriertrocknung unterzogen. Zunächst erfolgt eine Schockgefrierung, wobei die Ausbildung von mit bloßem Auge erkennbarer Eiskristalle mit üblichen Mitteln, wie z.B. Rühren oder Schütteln der Lösung, verhindert wird. Darauf



wird weiter auf ca.  $-25^{\circ}\text{C}$  bis  $-40^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und einige Stunden stengelassen, bis sich in der Kollagenphase Fasern oder Fibrillen bilden. Schließlich erfolgt die eigentliche Gefriertrocknung, d.h. unter Anwendung von Vakuum.

Man erhält so einen Kollagen-Schwamm, der erst bei mindestens  $37^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise 39 bis  $45^{\circ}\text{C}$ , denaturiert, der unvernetzt ist und in wäßrigem Medium eine optisch leere Lösung bildet, welche also in polarisiertem Licht keine Brechung hervorruft. Die Dichte dieses Kollagen-Schwamms beträgt vorzugsweise 15 bis  $35\text{ mg/cm}^3$ . Je nach Form des Gefäßes, in welchem die Gefriertrocknung durchgeführt wird, können verschiedene Formen (z.B. Zylindersegment, Kugelsegment) erhalten und kann das Kollagenprodukt aufgrund seiner schwammähnlichen Struktur leicht in jede gewünschte Größe oder Form gebracht werden, so wie es für den jeweiligen Anwendungszweck erforderlich ist.

Außerdem können die physikalischen Eigenschaften des Schwamms (Festigkeit, Rückstellkraft) über den Ausgangsgehalt an löslichem Kollagen vor der Gefriertrocknung gesteuert werden, so daß auch durch eine solche Beeinflussung der physikalischen Eigenschaften besonders vorteilhafte Ausführungsformen für bestimmte Applikationen geschaffen werden können.

Die physikalischen Eigenschaften können auch dadurch gesteuert werden, daß man dem eine optisch leere Lösung bildenden Kollagen säuregequollene Kollagene, die als solche keine optisch leere Lösung bilden, und/oder Cellulose oder Cellulosederivate zusetzt. Dies geschieht zweckmäßig nach der Fällung mittels Neutralsalzen in der danach wieder gebildeten Lösung. Das Zusetzen kann aber auch schon in der Ausgangslösung vor dem Fällen erfolgen. Mit der Menge der zugesetzten vorgenannten Stoffe nimmt die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit des letztlich erhaltenen Kollagen-Schwamms ab, und er erhält eine größere Stabilität gegen äußere Einflüsse, wie Feuchtigkeit, Druck und Zug. Ein solches Produkt ist insbesondere dann erwünscht, wenn es nicht im vaginalen Bereich, sondern topisch verwendet werden soll, wenn also eine längere Erhaltungsdauer des Kollagen-Schwamms erwünscht ist, wie z.B. zum Zwecke der Okklusion offener Wunden.

Es hat sich jedoch herausgestellt, daß im Verhältnis zu dem eine optisch leere Lösung bildenden Kollagen der Anteil des säuregequollenen Kollagens und/oder der Cellulose oder Cellulosederivate nicht größer als 65% sein sollte, weil sich oberhalb dieses Mengenbereichs ein letztlich unlöslicher Kollagen-Schwamm ergeben kann. Die Denaturierungstemperatur und die Dichte des Kollagen-Schwamms ändern sich durch die hier in Rede stehenden Zusätze nicht wesentlich.

Die Einarbeitung der pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoffe kann auf übliche Weise in den fertigen Kollagen-Schwamm erfolgen. Vorzugsweise bringt man den Wirkstoff jedoch in eine der oben beschriebenen

Kollagenlösungen ein, ganz besonders bevorzugt in diejenige Lösung, die auf einen Kollagengehalt von weniger als 20 bis 40 Gew.-% verdünnt ist und die dann den Gefrierungsschritten unterworfen wird. Dieses bevorzugte Verfahren erlaubt es, geringere Mengen Wirkstoff zu verwenden und führt außerdem zu einer besonders homogenen Verteilung des Wirkstoffs im Kollagen-Schwamm.

Der Vorteil des erfindungsgemäßen Kollagen-Schwamms besteht ganz allgemein darin, daß durch die Ausbildung von Fibrillen oder Fasern eine feinporige, gleichmäßige, schwammähnliche Kollagenstruktur aufgebaut wird, die nach Kontakt mit Wasser bzw. Körperflüssigkeiten unter Auflösung erneut eine optisch leere Kollagenlösung bildet. Es ist somit also nicht mehr erforderlich, den Kollagen-Schwamm nach der Applikation manuell zu entfernen.

Weitere Vorteile sind:

Da außer dem erfindungsgemäßen Trägermaterial keine weiteren Hilfsstoffe in das Präparat eingearbeitet werden müssen, sind Unverträglichkeiten auf ein Minimum reduziert.

Bei Anwendung in Körperhöhlen kann ohne vorheriges Tränken mit Wasser appliziert werden, wodurch ein Wirkstoffverlust durch Wasserkontakt vermieden und die Kontaminationsgefahr reduziert wird.

Die Wirkstoffe werden vollständig freigesetzt, da das Trägermaterial sich völlig auflöst.

Der lösliche Kollagen-Schwamm erlaubt eine wesentlich geringere Menge von Wirkstoffen, z.B. Kontrazeptiva, im Vergleich zu unlöslichem Trägermaterial.

Schließlich treten auch keine Probleme bei der Abfallbeseitigung auf.

Die Anwendungsmöglichkeiten für erfindungsgemäße, mit Wirkstoffen versehene Kollagenschwämme sind vielfältig. So lassen sich z.B. mit Desinfizientien, Antiseptika, Wundbehandlungsmitteln, Antibiotika oder Chemotherapeutika versehene erfindungsgemäße Kollagenschwämme auf die Haut, die Schleimhaut oder Wunden auflegen. Ganz besonders geeignet sind die mit den jeweiligen Wirkstoffen versehenen erfindungsgemäßen Kollagen-Schwämme für das Einbringen in Körperhöhlen, wie After, Scheide, Nase oder Ohr. Ganz besonders bevorzugt ist der erfindungsgemäße Kollagen-Schwamm als Trägermaterial für Kontrazeptiva zum Einbringen in die Scheide.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Kollagen-Schwamm, dadurch gekennzeichnet, daß er eine Denaturierungstemperatur von mindestens 37°C hat, unvernetzt ist und seine Dichte 15 bis 35 mg/cm<sup>3</sup> beträgt.
2. Kollagen-Schwamm nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er in wäßrigem Medium eine optisch leere Lösung bildet.
3. Kollagen-Schwamm gemäß Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß er pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe eingearbeitet enthält.
4. Verfahren zur Herstellung von Kollagen-Schwamm gemäß Ansprüchen 1 oder 2, ausgehend von aus Häuten junger Säugetiere gewonnener saurer, optisch leerer Kollagenlösung, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte
  - a) Fällung des Kollagens aus der Lösung mittels Neutralsalz,
  - b) erneutes Lösen auf einen niedrigeren Kollagengehalt,
  - c) Schockgefrierung der erhaltenen salzhaltigen Zwischenphase unter Verhinderung der Ausbildung mit dem bloßen Auge erkennbarer Eiskristalle,
  - d) weitere Abkühlung auf -25 bis -40°C bis zur Ausbildung von Fasern oder Fibrillen in der Kollagenphase,
  - e) Gefriertrocknung,gegebenenfalls unter Zusatz von säuregequollenem

Kollagen und/oder Cellulose oder Cellulosederivaten in die Lösung.

5. Verfahren zur Herstellung von Kollagen-Schwamm gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff
- a) mit dem festen, aus der Lösung isolierten Kollagen-Schwamm in Berührung gebracht oder
  - b) in die Kollagenlösung eingebracht wird.